

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement le 31 Janvier 1945

PAR

Pierre DEBOOS

Né le 13 juin 1920, à Paris (5^e)

**Contribution à l'Etude
du Traitement des Septicémies
à Staphylocoque doré
par la Penicilline**

Président : M. ABRAMI, Professeur

PARIS

MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR
289, RUE SAINT-JACQUES, 289

1946



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat: **DEBOOS.**

Prénom: **Pierre.**

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le service du Secrétariat de la Faculté)

DEBOOS (Pierre). — Contribution à l'étude du traitement des septicémies à staphylocoque doré par la Penicilline. — Paris, Maurice Lavergne, 1946, in-8° raisin, 55 pages.

(Thèse de Médecine (Et.), Paris, 1945, N°)

DEBOOS (Pierre). — Contribution à l'étude du traitement des septicémies à staphylocoque doré par la Penicilline. — Paris, Maurice Lavergne, 1946, in-8° raisin, 55 pages.

(Thèse de Médecine (Et.), Paris, 1945, N°)

DEBOOS (Pierre). — Contribution à l'étude du traitement des septicémies à staphylocoque doré par la Penicilline. — Paris, Maurice Lavergne, 1946, in-8° raisin, 55 pages.

(Thèse de Médecine (Et.), Paris, 1945, N°)

DEBOOS (Pierre). — Contribution à l'étude du traitement des septicémies à staphylocoque doré par la Penicilline. — Paris, Maurice Lavergne, 1946, in-8° raisin, 55 pages.

(Thèse de Médecine (Et.), Paris, 1945, N°)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1945.

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement le 31 Janvier 1945

PAR

Pierre DEBOOS

Né le 13 juin 1920, à Paris (5^e)

Contribution à l'Etude du Traitement des Septicémies à Staphylocoque doré par la Penicilline

Président : M. ABRAMI, Professeur

PARIS

MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR
289, RUE SAINT-JACQUES, 289

—
1946

DOYENS HONORAIRES :
MM. H. ROGER, BALTHAZARD, ROUSSY ET TIFFENEAU

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BALTHAZARD, BAR, BASSET, BEZANÇON, BRINDEAU, CARNOT, CHIRAY, CLAUDE, CLERC, A. COUVELAIRE, CUNÉO, DELBET, HARTMANN, HEITZ-BOYER, JEANNIN, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY, LENORMANT, MARION, MULON, OMBREDANNE, H. ROGER, ROUSSY, SANNIÉ, SÉBILEAU, SÉZARY, TANON ET TIFFENEAU

DOYEN **BAUDOUIN.**
 ASSESSEUR **LÉON BINET.**

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Chimie médicale	OLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	{ BROCQ. CADENAT. MONDOR. QUÉNU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie.....	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques....	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRÉ (R.).
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale....	LÉVY-VALENSI.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Cliniques médicales	{ ABRAMI. FIESSINGER. HARVIER. P.-VALLERY-RADOT.
Clinique médicale propédeutique	VILLARET.
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
Cliniques obstétricales	{ LANTUÉJOUL. LÉVY-SOLAL. PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique urologique	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LIAN.
Histologie	CHAMPY.

	MM.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BESANÇON (Justin-).
Hygiène et clinique de la première enfance.....	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive.....	JOANNON.
Médecine légale	DUVOIR.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Pathologie expérimentale et comparée	BÉNARD (Henri).
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	AUBERTIN.

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*),
 GIROUD (*Histologie*), JAYLE M. (*Chimie médicale*),
 LAROCHE G. (*Médecine générale*), OLIVIER (*Anatomie*), VERNE (*Histologie*).

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.		MM.
Anatomie	{ CORDIER. N...		{ GARCIN. DE GENNES.
Anat. pathologique..	{ DELARUE. M ^{lle} GAUTHIER		{ HAGUENAU. LELONG.
Bactériologie	{ VILLARS.	Médecine générale..	{ LENÈGRE. MARCHAL.
Chimie médicale ..	{ BONNET. N...		{ MOLLARET. MOUQUIN.
	{ AMELINE. FÈVRE.		{ SOULIÉ.
	{ FUNCK-BRENTANO.	Médecine légale	{ DESOILLE. DIGONNET.
Chirurgie générale..	{ MÉNÉGAUX. PATEL.	Obstétrique	{ LACOMME. SUREAU.
	{ SICARD. N...		{ N...
	{ N...	Ophtalmologie	{ RENARD.
	{ N...	Oto-rhino-laryngol..	{ HALPHEN.
Histologie	{ BULLIARD.	Parasitologie	{ LAVIER.
Hydrologie	{ N...	Parasitol. coloniale .	{ N...
Hygiène	{ N...	Pathologie expérim..	{ LEMAIRE.
	{ BARIÉTY.	Pharmacologie	{ M ^{lle} J. LÉVY.
	{ BERNARD (Ét.)		{ N...
	{ BOULIN.	Physiologie	{ RICHET.
Médecine générale..	{ BROUET.		{ N...
	{ CACHERA.	Physiolog. médicale.	{ DESGREZ (H.).
	{ COSTE.	Thérapeutique	{ TURPIN.
	{ DELAY.	Urologie	{ COUVELAIRE.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Chirurgie générale*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*),
LE LORIER (*Obstétrique*), PIÉDELIEVRE (*Médecine légale*),
VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Cliniq. chirurgicale.	{ GATELLIER. DE GAUDART D'ALLAINES.	Clinique médicale ..	{ ALAJOUANINE. CHEVALLIER. LAROCHÉ Guy
Cliniq. obstétricale .	ECALLE.	Clinique urologique.	{ MOREAU. FEY.

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.		MM.
Puériculture	N...		
Radiologie	LEDoux- LEBARD.	Stomatologie	DECHAUME.

MM.

Secrétaire de la Faculté. J. MOREL.
Secrétaire-adjoint M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef.. A. HARN.
Bibliothécaires M^{lles} DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ABRAMI
Professeur de Clinique Médicale à la Faculté
de Médecine

*Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse
et qui a bien voulu en accepter la Présidence.*

En respectueux hommage avec l'expression de nos sentiments reconnaissants.

INTRODUCTION

La septicémie à staphylocoque doré se place parmi les plus graves affections qu'un médecin puisse avoir à rencontrer au cours de sa carrière médicale.

Son apparition est souvent imprévisible à partir d'un foyer staphylococcique discret. C'est une maladie pour laquelle le rôle du terrain reste primordial et qui, chez certains sujets, fait redouter les pires conséquences de staphylococcies les plus banales.

Son évolution, par son début brutal ou insidieux, la fréquence, la gravité de ses rechutes, la variété de ses localisations, en fait une affection des plus polymorphes qui peut réserver de graves surprises même très tardivement.

Enfin, le *traitement* de cette redoutable affection était jusqu'à présent, considéré comme à peu près inefficace ; nous étions cependant bien armés contre les staphylococcies localisées, cutanées, urinaires, grâce à la découverte de l'anatoxine staphylococcique, à celle assez récente de dérivés sulfamidés 26 32 f sulfathyazine Fontamide. Mais la septicémie à staphylocoque, sauf cas exceptionnel, n'est pas influencée par ces moyens pourtant si actifs par ailleurs.

Or, voici que la thérapeutique vient de s'adresser à une substance antibiotique d'origine naturelle : la *Penicilline*, élaborée par un champignon inférieur, le *Penicillum notatum*. Elle est douée de

propriétés antibactériennes d'une puissance considérable, supérieure à celle des sulfamides à l'égard de nombreux germes, mais particulièrement du staphylocoque. La thérapeutique utilise actuellement le produit naturel extrait des cultures de *Penicillium* dans un état de pureté assez poussé, mais elle reste une substance chimique indéfinie ; sa molécule est inconnue, mais paraît de dimensions restreintes, par conséquent susceptible d'être réalisée par synthèse.

La diffusion en France de ce produit reste encore minime. Nous avons, en effet, du fait de la guerre, un retard considérable devant les Américains et les Anglais dans la fabrication industrielle de ce produit.

Nous avons pu cependant recueillir trois observations de staphylococcémies traitées par la Penicilline...

Observations personnelles du Professeur Abrami, qu'il a eu l'extrême amabilité de nous communiquer. Ces observations, peut-être encore uniques dans la littérature, sont typiques et démonstratives de l'action de la Penicilline sur le staphylocoque.

CHAPITRE PREMIER

LA PENICILLINE

HISTORIQUE.

Depuis longtemps déjà, on savait que les extraits de microorganismes avaient un certain pouvoir bactéricide. Des essais avaient été pratiqués. On ne saurait passer sous silence les recherches de Fortineau sur l'action des filtrats de bacilles pyocyaniques dans l'infection charbonneuse, qui datent de 1910 et qui confirmaient en partie d'autres tentatives de Bouchard qui avaient eu lieu en 1889.

Mais, c'est surtout depuis une vingtaine d'années que des recherches systématiques ont été entreprises sur les produits élaborés par certains microbes et moisissures. A l'heure actuelle, il existe déjà un certain nombre de substances antimicrobiennes qui ont été isolées et dont la constitution chimique est établie et d'autres, parmi lesquelles la Penicilline, dont la structure est imparfaitement élucidée.

Les premières de ces substances, de constitution chimique connue, ont été étudiées par Raistrick et Smith à Oxford.

La Fumigatine élaborée par l'*aspergillus fumigatus*, la spinulosine sécrétée par le *Penicillium spinulosum*, la citrinine par le *Penicillium citrinum*,

trois corps faisant partie de la série des Toluquinones, qui, « in vitro » ont une activité antibactérienne très élevée vis-à-vis du staphylocoque doré.

Dans le 2^e groupe, substances de constitution chimique mal définie, la *Gramidicine* d'origine bactérienne vient au premier rang, son activité antibactérienne est très élevée, malheureusement elle reste difficilement utilisable en clinique, ses propriétés hémolytiques rendant ce produit toxique pour l'organisme humain. Elle a pu cependant être utilisée en clinique vétérinaire pour traiter les streptococcies des bovidés.

Les moisissures, tout particulièrement, élaborent de nombreuses substances antimicrobiennes, mais il est intéressant de noter que ces produits paraissent assez spécifiques, non seulement pour chaque espèce, mais aussi pour une souche donnée. Citons l'*Actinomycine*, étudiée par Waskmann en 1940, élaborée par certaines souches d'actinomycètes. Elle est très active « in vitro », paraît l'être moins « in vivo », sauf peut-être pour certaines trypanosomiases.

Parmi toutes ces substances, la *Penicilline* est la seule qui, actuellement, offre les qualités requises pour la thérapeutique : action aussi bonne « in vivo » qu'« in vitro » et atoxicité à peu près complète.

La *Penicilline* a été découverte fortuitement en 1929 par Fleming au cours de recherches sur la mutation des staphylocoques ; une des boîtes de culture avait été accidentellement souillée par un *Penicillium*. La plupart des germes Gram positif que l'on isole dans le milieu ensemencé avaient disparu dans une large zone autour de la colonie de *Penicillium*. En revanche, dans la même zone, le Bacille de Pfeiffer s'était normalement développé.

Fleming isola la souche de *Penicillium* et l'ensemence en milieu peptoné. Cultivé à la température du laboratoire, le *Penicillium* se développe facilement en jaunissant le milieu : sa croissance, par contre, est entravée à 37°. Fleming en a étudié le pouvoir antimicrobien « in vitro » et a constaté que le milieu de culture où avait végété ce *Penicillium* avait de remarquables propriétés bactériostatiques vis-à-vis d'un grand nombre d'espèces microbiennes notamment du staphylocoque, du Pneumocoque, du Gonocoque et du Méningocoque.

La souche de *Penicillium* de Fleming a été identifiée à Baarn, en Hollande, par Westerdijk, et classée dans l'espèce *Penicillium notatum* Westling. Ce sont les recherches de Raestrick, et d'Abraham qui ont permis d'obtenir un corps dans un état voisin de la pureté chimique qui put être utilisé en cliniques.

Cependant, à l'époque de sa découverte, l'utilisation clinique de la Penicilline ne fut pas sérieusement poursuivie. En 1932, l'école d'Oxford obtint un produit capable d'empêcher la croissance de certaines bactéries à une solution d'environ 1 pour 50.000.000. L'étude chimiothérapique sur l'animal révéla la puissance d'action de la Penicilline, son absence de toxicité pour les mammifères à un degré tel que l'on peut introduire sans dommages dans le sang des doses un millier de fois supérieures à celles nécessaires pour une action thérapeutique.

Les premiers essais cliniques qui comprennent 200 cas ont été effectués sous la direction de Florey par l'école de Pathologie de Sir William Dumb à Oxford. Ces premières observations confirmèrent d'emblée l'efficacité thérapeutique et la polyvalence clinique, tant en injection qu'en application locale.

PRÉPARATION.

Les cultures de Penicilline sont réalisées dans de larges boîtes contenant du milieu sous une épaisseur de 1 cm. environ ; milieu chimiquement défini : la source carbonée est fournie par du glucose, la source azotée par du nitrite de soude.

Le champignon se développe, formant à la surface du liquide un voile mycelien à partir duquel la Penicilline diffuse dans tout le reste de la préparation.

On surveille la production de Penicilline en effectuant périodiquement des prélèvements dans lesquels on la dose biologiquement. Le pH, à 6 au début, monte rapidement ; en 6 ou 8 jours, il atteint le maximum 7,8 à 8, puis redescend — le milieu jaunit. La Penicilline baisse ensuite très rapidement dans le milieu. On sépare le mycelium par décantation après refroidissement et acidification par l'acide Phosphorique. On extrait la Penicilline par l'acétate d'amyle. Après plusieurs purifications successives, en particulier par nouveau passage en solution alcaline et réextraction par des solvants organiques ; on extrait par l'eau et on rétablit la neutralité.

La solution ainsi obtenue est traitée de deux façons : soit par le vide à basse température ; le résidu composé en partie par le sel de sodium de la Penicilline est une poudre jaune-brun, très hygroscopique. Un autre procédé consiste à extraire la Penicilline de sa solution étherée qui est filtrée sur des colonnes d'alumine ; La Penicilline est fixée sur la colonne d'alumine qui présentera 3 couches de couleurs différentes : la première orange foncé contient très peu de penicilline, la deuxième jaune clair contient de la penicilline et un peu de substances

pyrétogènes. Une troisième couche orangée contient beaucoup de substances pyrétogènes, peu de Penicilline. Enfin, plus inconstamment une quatrième couche brunâtre dépourvue de Penicilline.

Cette purification est un des temps capital de la préparation de la Penicilline, elle doit être aussi complète que possible. Les substances pyrétogènes étant, en effet, mal supportées par les malades.

Toutes ces opérations de préparation et de purification exigent de minutieuses précautions. La Penicilline est un corps très fragile, se désintégrant avec la plus grande facilité, si bien que son extraction industrielle en quantité importante reste encore difficilement réalisable.

TITRAGE DE LA PENICILLINE.

Le fait que la Penicilline n'est pas encore une substance nettement définie et que les lots de fabrication offrent des concentrations variables rend son dosage biologique indispensable.

Pour doser l'activité antibactérienne « in vitro » sur le staphylocoque doré, on dispose actuellement de deux techniques :

1° Par la méthode des dilutions successives, on peut évaluer la quantité minima de Penicilline empêchant la culture du staphylocoque. On appelle *Unité Oxford* la quantité minima de Penicilline qui, diluée dans 50 cm³ de bouillon de viande, empêche la culture du staphylocoque doré.

Pour déterminer l'activité, on procède de la manière suivante : les dilutions de Penicilline dans le bouillon étant faites, on ensemence chacun par goutte de solution microbienne au 1/1.000. En outre, au moins deux tubes témoins exempts de Peni-

cilline sont ensemencés en même temps. On agite après 16 heures d'étuve à 37° et on fait la lecture définitive après 24 heures de séjour total à l'étuve.

2° La méthode Heatley est très simple, mais moins précise et l'usage des unités Heatley tend de plus en plus à être abandonné. Elle a l'avantage de pouvoir évaluer l'activité d'échantillons non stériles : une boîte de Petri est ensemencée au staphylocoque, on place à la surface un petit tube de verre dont l'extrémité inférieure est taillée en biseau, on introduit dans le tube des échantillons à étudier : le lendemain on observe autour des tubes des zones d'inhibition arrondies dans lesquelles le staphylocoque ne s'est pas développé. On appelle Unité Heatley la quantité minima de Penicilline qui, introduite dans ces tubes, provoque une zone d'inhibition de 24 mm.

Les milieux où a végété le *Penicillium* titrent en général entre 2 et 6 unités Heatley et la Penicilline thérapeutique titre de 40 à 60 unités Heatley par mmgr.

CONSTITUTION CHIMIQUE DE LA PENICILLINE.

Un très grand nombre de recherches ont déjà été effectuées sur la constitution chimique de la Penicilline ; sa très grande fragilité rend les analyses extrêmement difficiles.

La Penicilline est un acide bibasique fort, peu stable à l'état libre, il donne en particulier avec les métaux alcalins et alcalinoterreux des sels neutres relativement stables qui sont la forme sous laquelle, la Penicilline est utilisée en Thérapeutique.

La Penicilline est décomposée et inactivée par un grand nombre d'agents tant physiques que chi-

miques, acides, alcalins, métaux lourds, oxydants, les produits du métabolisme de diverses bactéries (*Bacterium coli*, *B. subtilis*) l'inactivent également.

A l'état d'acide libre, la Penicilline est soluble dans divers solvants organiques tels que l'éther, le chloroforme et l'acétate d'amyle. C'est ce qui permet son extraction dans les milieux de culture et sa purification.

Sa formule brute paraît être :



On a prouvé l'existence dans la molécule d'un groupe cétonique, d'un groupe carboxylique dissimulé et de deux groupes acétylables. Le poids moléculaire du sel de Baryum serait de 640.

L'examen spectrographique semble montrer que la molécule renferme plusieurs noyaux condensés, mais le très faible coefficient d'extinction rend peu probable la présence de noyaux aromatiques.

Sa formule développée n'a pu être encore déterminée, il semble même que la Penicilline n'ait pu vraiment être isolée à l'état pur. Le contrôle de la pureté de ce produit est, en effet, très gêné par l'absence des critères usuels de pureté point de fusion, point d'ébullition.

Les premiers expérimentateurs ont publié, il y a déjà quelques années des analyses de Penicilline d'ailleurs peu concordantes entre elles. Dans l'état actuel de nos connaissances, il n'y a guère lieu d'en tenir compte, car ces résultats étaient tous basés sur des produits reconnus depuis comme impurs.

CHAPITRE II

ACTIVITÉ ANTIBACTÉRIENNE DE LA PENICILLINE

I. — ACTIVITÉ GÉNÉRALE

« *In vitro* » :

La Penicilline est très polyvalente, mais son étendue d'action est plus restreinte que celle des sulfamides. Très active sur les cocci Gram positifs tels que le staphylocoque, le streptocoque, le Pneumocoque, la Penicilline est aussi agissante sur un certain nombre de cocci gram négatifs, tels que le Gonocoque et le méningocoque, qui sont très sensibles à son action. Par contre, il faut des concentrations assez fortes de Penicilline pour entraver le développement du B. d'Eberth. Enfin, le bacille tuberculeux et les bacilles hémophiles sont insensibles à son action.

D'après Abraham, le titre du pouvoir lytique à l'égard des différents germes pathogènes est pour le gonocoque de 20^{-6} ; pour le méningocoque, le staphylocoque, la bactériémie charbonneuse, le streptocoque de 10^{-6} ; pour le streptocoque Viridans et le Pneumocoque il est de $1/250.000$; pour le typhique de 10^{-4} .

Fleming a utilisé la Penicilline pour la culture sélective de certains germes tels que le Pfeiffer et le B. Friedlander, dont l'isolement devient facile.

Ce même auteur a classé comme suit les germes suivant leur sensibilité à la Penicilline.

<i>Germes sensibles :</i>	<i>Germes résistants :</i>
Staphylocoque	Typhique et paratyphique
Streptocoque pyogène	Dysenteriques
» hémolytique	Colibacilles
» viridans	Vibrien cholérique
Pneumocoque	Friedlander
Gonocoque	B. pyocyane
Méningocoque	B. proteus
B. diphtériques	Brucella
Bactérie charbonneuse	Enterocoque
Perfringens	B. K.
Actinomyces	

Il est intéressant de noter que l'action de la Penicilline « in vitro » se manifeste en présence de peptones de sang et d'extraits d'organes. D'autre part, la Penicilline est insensible à l'acide para-aminobenzoïque ; cette propriété est une des raisons qui a conduit à associer en thérapeutique la Penicilline et les Sulfamides.

Enfin, les dernières recherches ont permis de constater une propriété du staphylocoque, qui, cultivé sur des milieux de concentration croissante en Penicilline, s'y habitue et détermine une souche de staphylocoque penicillo résistant. Espérons qu'il n'en sera pas de même en clinique et que nous ne verrons pas apparaître des races microbiennes résistantes à la Penicilline comme il existe déjà des races de gonocoques sulfamidorésistants.

« *In vivo* » :

Les effets microbicides *in vitro* de la Penicilline sont de tout premier plan ; en est-il de même dans ses applications en expérimentation et en thérapeutique ?

Les expériences sont faciles, la toxicité de la Penicilline est très faible pour les animaux de laboratoire ; on l'utilise généralement par voie sous-cutanée, l'ingestion en déterminant la destruction presque totale.

La Penicilline protège les animaux infectés expérimentalement par un très grand nombre de germes, staphylocoque, streptocoque, Pneumocoque et certains bacilles de la gangrène gazeuse ; elle s'est également révélée active à l'égard des spirochètes (fièvre recuente, syphilis du lapin).

Abraham expérimenta sur les infections à staphylocoque de la souris. Dubos sur les septicémies à pneumocoques.

II. — ACTIVITÉ ANTISTAPHYLOCOCCIQUE

C'est contre le staphylocoque que les propriétés bactéricides de la Penicilline sont les plus manifestes. Les essais d'Abraham et de ses collaborateurs ont été repris en France par Nitti, Fossacri et Faguet. Voici le Protocole des expériences de Nitti :

« Nous avons pratiqué de nombreux essais « *in vitro* » ; en particulier nous avons étudié l'action de la Penicilline sur les courbes de croissance de staphylocoques. Ces courbes sont enregistrées automatiquement par le microbiophotomètre de Faguet et Nitti. L'examen de la Courbe montre en

« premier lieu que l'action de la Penicilline se ma-
« nifeste quel que soit le nombre de germes ense-
« mencés. Les cultures commencent par se dévelop-
« per normalement puis après deux heures environ
« la croissance se ralentit, s'arrête, et enfin une lyse
« progressive se produit, il est difficile de savoir
« si dans tous les cas la Penicilline agit par action
« lytique ou si sous l'action de la Penicilline, cer-
« tains germes s'autolysent.

« Nous avons pratiqué d'autre part des essais
« in vivo » ; nous avons utilisé pour ces essais une
« souche de staphylocoque doré extrêmement pa-
« thogène pour la souris blanche. La dilution à
« 1 pour 1.000.000.000 d'une culture de 6 heures
« tue la souris en 48 heures. L'inoculation est pra-
« tiquée par la voie intrapéritonéale. Nous avons
« comparé dans ces essais l'action de la Penicilline
« et celle du para aminophényl sulfamide.

« Trois lots de souris reçoivent 10.000 doses
« mortelles de staphylocoque doré.

« Dans le premier lot qui sert de témoin, les
« souris meurent de péritonite staphylococcique en
« 24 heures.

« Dans le deuxième lot, des animaux sont trai-
« tés par une dose de 10 mmgr. de para aminophé-
« nyl sulfamide, dose qui est répétée le lendemain
« et le surlendemain.

« Sur les 10 animaux, huit succombent dans
« les 10 jours suivants, mais avec un retard mar-
« qué vis-à-vis des témoins : deux seulement ont
« définitivement guéri. Dans la troisième série, les
« animaux reçoivent 4 mmgr. de Penicilline par
« la voie sous-cutanée et 2 mmgr. les jours suivants.
« Une seule souris succombe, le troisième jour, les
« autres guérissent. »

Cette expérience montre que 8 mmgr. de Penicilline ont une activité expérimentale antistaphylococcique supérieure à celle de 30 mmgr. de para aminophényl sulfamide.

Ainsi l'activité de la Penicilline sur les animaux de laboratoire était affirmée par un certain nombre d'expériences tant américaines que françaises. La voie était ouverte pour son utilisation clinique.

CHAPITRE III

APPLICATIONS CLINIQUES

« On peut difficilement, écrit Florey, trouver
« un meilleur exemple que celui de la Penicilline,
« pour une heureuse transposition clinique des re-
« cherches de laboratoire. Avant d'avoir entrepris
« aucun essai sur l'homme, on savait déjà presque
« toute la gamme d'infections susceptibles de ré-
« pondre au médicament. »

La non-toxicité de la Penicilline en facilite l'emploi et la mise au point de la posologie ; mais en France, qui, par le fait de la guerre, garde un certain retard technique, la rareté du produit, la quantité nécessaire pour conduire un traitement, en réduit beaucoup l'utilisation.

L'expérimentation avait déjà appris que, administrée par la voie buccale, la Penicilline est presque entièrement détruite par les sucs digestifs. On en retrouve seulement une partie infime dans les urines. Elle sera donc introduite par voie parentérale ou utilisée localement.

Action locale.

La Penicilline n'exerce aucune action inhibitrice sur les leucocytes, elle n'est pas inactivée par les autolysats d'organes et les milieux protéiques. Son activité peut seulement être entravée par le contact d'antiseptiques chimiques : métaux lourds tels que mercurochrome, argyrol, sublimé ; par contre, les dérivés sulfamidés sont sans action sur elle. Toutes ces propriétés facilitent son utilisation locale.

Les premiers essais d'application locale de Penicilline furent ceux d'Abraham sur des cas d'ophtalmie et des lésions suppurantes graves de la face, les résultats furent tout à fait remarquables.

William et Florey expérimentent sur des blessures de guerre, sur des infections de la main. Chez les témoins soignés par les antiseptiques et par les sulfamides, les auteurs notent une persistance de la douleur après l'intervention, une suppuration prolongée, des cicatrices douloureuses. Chez les opérés traités précocement par la Penicilline, l'évolution des plaies est très différente : atténuation rapide de la douleur. La suppuration se tarit très vite ou n'apparaît pas du tout, la cicatrisation s'effectue sans apparition de tissu granuleux.

Dans les blessures de guerre (Florey 1943) l'application locale de Penicilline permet de pratiquer la suture primitive des plaies du revêtement cutané.

Dans les fractures ouvertes, dans les brûlures, l'application préventive permet d'éviter les complications septiques.

Dans la mastoïdite, on pratique une suture primitive avec mise en place d'un drain minuscule permettant l'irrigation par une solution diluée de Penicilline.

En ophtalmologie, l'action de la Penicilline est très brillante. Florey a soigné 46 blépharites à staphylocoque par l'application d'une pommade contenant 800 U.O. de Penicilline par gramme d'excipient ; des conjunctivites garococciques, des conjunctivites compliquées de kératite et d'hypopion, ont été guéries en 24 à 48 heures. Nous ne ferons que citer les intéressantes communications de M. Dubois-Poulsen sur les infections oculaires à staphylocoque. Il utilise $1/2$ à 1 cm³ de Penicilline à 25 mmgr. par cm³ (625 à 1.250 U.O.) additionnée de 2 % de novocaïne.

Locale aussi est l'injection de solution de Penicilline dans les cavités naturelles, plèvre, méninges, péritoine, sinus, synoviales.

Un fait capital, en effet, est celui du passage infime de la Penicilline du sang circulant vers les séreuses, il faudra donc toujours l'injecter dans le foyer lorsqu'il est accessible. Injections pleurales dans les pleurésies purulentes. Injections dans le liquide céphalo-rachidien en cas de méningite, etc.

Enfin, il sera toujours utile d'injecter localement aux alentours d'un foyer infectieux (abcès, phlegmon diffus, ostéomyélite) la solution de Penicilline qui sera moins dispersée dans l'organisme et agira avec le maximum de rapidité.

Ainsi, l'application locale de Pénicilline offre les avantages d'une grande régularité d'action, elle permet de plus, de réaliser une économie importante de ce produit si rare et si cher. Localement on peut se contenter du $1/5$ ou du $1/10$ de la quantité nécessaire à un traitement général.

En conséquence, chaque fois que cela sera possible, on utilisera le produit en applications ou en injections locales.

Action générale.

Les premiers essais cliniques effectués par Florey et Abraham à Oxford ont rapidement démontré l'efficacité de la Penicilline dans les infections générales à pyogènes. Les 200 cas étudiés étaient de divers degrés de gravité. Infection générale pure avec ou sans localisation osseuse, endocarditique, pulmonaire ; mastoïdites, infections oculaires. Ils obtinrent 143 guérisons, 43 améliorations, 14 échecs.

Florey groupe 15 cas d'une particulière gravité tels que cellulite faciale et orbitaire, actinomycose pulmonaire, ostéomyélites graves, abcès pelviens, thrombose de sinus caverneux, méningite à streptocoque, septicémies à staphylocoque. La Penicilline administrée par voie intra-veineuse guérit les 10 cas d'infection à staphylocoque doré par voie intrarachidienne, la méningite à streptocoque, sulfamide résistante ; reste sans effet sur une endocardite d'Osler.

Voici quelques proportions de guérisons dans des affections bien caractérisées.

— Septicémies à staphylocoques : 54 guérisons sur 91 cas ;

— Infections à staphylocoques : 109 guérisons sur 137 cas ;

— Infections streptococciques, résultats favorables sur 33 cas ;

— Méningites à Pneumocoque : 7 guérisons sur 21 cas ;

— Gonorrhées sulfamido-résistantes : 125 guérisons en 48 heures sur 129 cas.

Enfin, les premières tentatives de traitement de la syphilis par la Penicilline sont très encourageantes.

tes. Mohoney cite quatre cas de syphilis primaire avec B.W. positifs qui, trois semaines après un traitement de huit jours (1.200.000 U.), ont été négativés. Malgré les réserves que l'on doit encore faire devant ces résultats, ils n'en paraissent pas moins merveilleux.

CHAPITRE IV

MODE D'ADMINISTRATION

I. — PRÉSENTATION

La Penicilline se présente en pratique usuelle sous forme d'une poudre variant du jaune-citron au rouge-brique ; poudre contenue dans des ampoules scellées dans le vide ou dans un gaz inerte.

Elles doivent être maintenues à basse température, ne dépassant pas 7°. Suivant leur origine, ces ampoules contiennent une quantité variable de Penicilline, 15.000 U.O. pour les préparations du laboratoire de Rhône-Poulenc-Spécia.

La solution de Penicilline doit être préparée extemporainement sans stérilisation par addition de 5 à 10 cm³ d'eau distillée, parfois de sérum glucosé. Cette solution pourra être conservée au frais pendant 24 heures.

II. — POSOLOGIE

Inactivée par les ferments digestifs, la Penicilline ne peut ni être ingérée, ni introduite par voie rectale. Elle est utilisée par voie parentale ou en applications locales.

Localement dans les plaies de guerre, les frac-

tures ouvertes, on utilise une solution préparée à l'aide d'eau distillée contenant 250 unités de Penicilline par cm³. On en imbibe des compresses qui sont disposées sur la plaie. On pratique aussi l'irrigation des plaies contuses avec cette même solution. Enfin, la Penicilline peut être utilisée localement en poudre.

Injectée dans les séreuses, la concentration de l'introduction directe dans les cavités anatomiques la solution sera plus forte : 3 à 10.000 U. par cm³. doit toujours être préférée à la voie sanguine en cas de pleurésie, méningite, péritonite. En effet, le passage de la Penicilline dans ces séreuses est très faible pour une raison mal éclaircie par ailleurs.

Le traitement général se fait suivant la posologie suivante :

— par voie *Intra-musculaire* : 20.000 U. Oxford diluées dans 10 cm³ d'eau à répéter jusqu'à un total de 100.000 U. par 24 heures. Dans la voie intramusculaire, il est utile d'ajouter aux solutions 2 % de Scurocaïne pour atténuer la douleur de l'injection.

— par voie *Intra-veineuse* : 10.000 U. Oxford dans 1 cm³ d'eau toutes les 3 heures à la dose totale de 100.000 U. par 24 heures.

— par voie *Intra-veineuse continue* : XXX gouttes par minute d'une solution très diluée, de manière à atteindre le total de 40.000 U. Oxford par jour.

— par voie *Sous-cutanée* enfin, goutte à goutte lent. X gouttes par minute.

En résumé, les caractéristiques du traitement sont :

1° La multiplicité des voies : locales : action spécifique et rapide. *Générale*, soit intraveineuse, ac-

tion très rapide mais éphémère contre les septicémies, soit intra-musculaire, action retardée et plus lente.

2° Les fortes doses à injecter : 100.000 unités par jour, 500.000 à 1.000.000 pour le traitement.

3° La répétition des injections : l'action de la Penicilline étant éphémère, il faudra fréquemment renouveler sa concentration par des injections répétées toutes les 3 heures environ.

Voici, à titre d'exemples, la posologie de quelques affections courantes :

Gonococcies sulfamido-résistantes : au minimum 100.000 U., à raison de trois injections de 30.000 unités à trois heures d'intervalle. Par voie intra-musculaire pendant deux ou trois jours. Pleurésies purulentes : 30 à 40.000 unités en injections intra-pleurales, une à deux fois par jour.

Infections graves à staphylocoques : 120 à 240.000 U., soit 8 à 16 ampoules par jour pendant plusieurs jours. En ce cas, la voie intra-veineuse s'impose au début du traitement.

III. — TRAITEMENT

Il n'y a pratiquement pas d'accidents à signaler : notons quelques incidents bénins : cyanose légère de la face, céphalée, parfois accidents sériques. Le tout exceptionnel et sans gravité. Florey signale la bonne tolérance des tissus pour la Penicilline en dehors de la sensation douloureuse qui accompagne l'injection, douleur qui est supprimée par l'adjonction de novocaïne.

Au début de l'expérimentation on observait surtout les phénomènes d'intolérance dus aux substances pyrétogènes, phénomènes qui sont devenus de plus en plus rares depuis que la Penicilline est mieux purifiée.

Aucun trouble de l'état général même dans les cas où la posologie fut très élevée ; pas d'influence sur le système nerveux ; les injections intra-rachidiennes provoquent une réaction cellulaire nette du L.C.R.

Les éléments figurés du sang ne sont pas altérés par la Penicilline. « In vitro », les globules blancs supportent des concentrations de 1/500 de Penicilline thérapeutique. Elle reste sans action sur les cultures de tissus à la concentration de 1/600.

IV. — ELIMINATION

La Penicilline ne séjourne pas dans l'organisme, elle est très rapidement éliminée par les urines sous une forme qui est encore inconnue ; certains auteurs ont étudié la question de la récupération de la Penicilline dans les urines.

D'après les expériences de Levaditi : la Penicilline injectée par voie intra-veineuse ne se trouve au bout de 15 minutes qu'à la concentration de 25 % de ce qu'elle était au moment de l'injection. Au bout de 30 minutes, 90 % de la Penicilline a disparu du sang.

Par voie intra-musculaire, la concentration sanguine devient maximum au bout de 20 minutes, elle y disparaît en 2 heures environ.

CHAPITRE V

OBSERVATIONS

En France, les observations de malades traités par la Penicilline sont encore assez peu nombreuses, car la Penicilline Française est rare, sa fabrication n'étant pas encore vraiment industrialisée. L'expérimentation se limite d'ailleurs à des cas vraiment très intéressants qui autorisent à débloquer la faible quantité de Penicilline disponible.

Martin et Sureau ont traité ainsi un nourrisson et un vieillard atteints de méningites à pneumocoques. Pour le nourrisson Sulfamidorésistant, la disparition des germes du L.C.R. prouve l'action locale incontestable de ce produit.

Probablement parmi les premiers en France, les trois cas de septicémie à staphylocoque doré que nous allons décrire sont certainement les résultats les plus nets et les plus significatifs que l'on peut espérer à cette occasion. Ces observations nous sont dues à l'extrême obligeance du Professeur Abrami qui les a recueillies dans sa clientèle privée.

OBSERVATION I

*Septicémie d'origine urinaire avec pleurésie purulente.
Action de la Penicilline locale.*

M. R. Pl..., 61 ans, prostatique avec urines infectées par staphylocoques et colibacilles, a subi en janvier 1944 le premier temps, cystostomie, de la prostatectomie. Opération mal supportée, le malade, obèse, hypertendu, congestif, ne cesse d'avoir de la fièvre, les urines sont sales, purulentes et fréquemment sanglantes, huit jours environ après l'intervention, il est pris d'un point de côté, à la base du thorax, à droite, touse, d'une toux sèche et fréquente qui le fatigue beaucoup ; sa température s'élève à 39°6. Le délire apparaît. On note de la tachyarythmie, la tension artérielle s'abaisse de 20/12 à 17/10. L'auscultation fait percevoir au bout de 3 jours, des signes de condensation de la base droite, matité franche remontant au-dessus de l'angle de l'omoplate, abolition du murmure vésiculaire, souffle aigre, aux deux temps de la respiration à la limite supérieure de la matité ; pas de râles, bronchophonie.

Les jours suivants, la situation s'aggrave, le malade est hyperthermique en permanence, aux environs de 40°, dyspnée intense avec cyanose légère de la face et des mains, la tachypnée s'élève à 46 respirations par minute, confusion et subdélire augmentent. Les phénomènes pulmonaires ne se modifient pas. Onze jours après le début, une hémoculture est pratiquée ; elle pousse au *staphylocoque doré*. Une ponction thoracique retire très facilement un pus assez épais, jaune rosé, fourmillant littéralement de cocci, gram positifs, identifiés comme étant du staphylocoque doré. La radiographie montre une image d'opacité homogène de la base droite à contours supérieurs nettement tracés.

Nous sommes appelés à voir le malade au 14^e jour de son infection. L'état général est mauvais : hyperthermie, subdélire, cyanose, dyspnée, le pouls est à 110, la tension artérielle à 15/10. La sulfamidothérapie instituée dès le début à doses suffisantes, est restée sans effet ; le malade a reçu 120 grammes de thiazomide en 10 jours. Les phénomènes thoraciques sont sans modification : syndrome liquidien de la base droite, sans râles, sans toux ni expectoration ; mais, en raison de l'origine staphylococcénique, nous faisons des réserves sur l'intégrité du poumon sous-jacent : possibilité d'un abcès cortical.

En présence de la gravité du cas et de l'inefficacité de la sulfamidothérapie, nous portons un pronostic très sombre, et

conseillons la *Penicilline* en injections intrapleurales et intraveineuses.

Grâce à l'obligeance de M Nitti, de l'Institut Pasteur, il nous est remis 100.000 unités de *Penicilline* le 7 février 1944, injection de 20.000 unités dans la plèvre et de 20.000 unités sous la peau, mêmes doses répétées le lendemain.

Le 9 février, une amélioration considérable s'est produite : la température est de 38°₂ le matin, le délire a totalement cessé ; il n'y a plus que 28 inspirations par minutes ; le malade respire facilement et se sent beaucoup mieux.

Une ponction pleurale pratiquée la veille, a montré que dans le pus retiré (200 gr. environ), les staphylocoques *ont presque entièrement disparu* dans les préparations. La culture du liquide est stérile. Le plus grand nombre des polynucléaires est morphologiquement très peu altéré, alors que tous étaient gravement endommagés lors de la précédente ponction.

Mais au 3^e jour (9 février), nous ne disposions que de 10.000 unités de *Penicilline* et l'Institut Pasteur ne pouvait en fournir davantage. Par suite d'un malentendu, ces 10.000 unités, au lieu d'être injectées dans la cavité pleurale, sont injectées sous la peau.

Le 10 février, le liquide pleural se réensemence de staphylocoques. L'état général redevient mauvais. Le malade est opéré de pleurotomie le lendemain et succombe deux jours plus tard.

Ce qui est remarquable dans cette observation, c'est l'action bactéricide immédiate de la *Penicilline injectée dans la Plèvre*. En vingt-quatre heures, la substance a pratiquement stérilisé le contenu de la séreuse qui, la veille encore, fourmillait de staphylocoques. Et ce résultat stupéfiant pour qui connaît la résistance du germe aux antiseptiques locaux permet de penser que si l'on avait, chez ce malade, continué quelques jours encore des injections intrapleurales de *Penicilline*, la guérison aurait sans doute été obtenue.

En tout cas, à l'action favorable et si intense de la *Penicilline*, s'oppose la rapidité avec laquelle dès que les injections furent suspendues, reprit la pullulation du staphylocoque. Ce fait confirme les observations rapportées par les médecins anglo-

saxons et appuie leurs conclusions ; à savoir : qu'en matière d'injection des séreuses, c'est surtout localement qu'il faut agir et poursuivre les injections de Penicilline jusqu'à guérison complète.

OBSERVATION II

Anthrax de la lèvre. Septicémie avec lésions pleuro-pulmonaires et ostéomyélite du tibia. Echec de la sulfamidothérapie. Traitement in extrémis par la Penicilline, guérison.

Le 13 juillet 1944. Le Professeur Abrami était appelé en consultation auprès d'une jeune femme de 32 ans dont l'état était extrêmement grave. Vingt-cinq jours auparavant, elle a fait un volumineux anthrax de la lèvre inférieure, accompagné d'un œdème considérable de toute la région sous-mentale et cervicale. L'anthrax a été incisé très largement ; actuellement, la cicatrisation est à peu près complète.

Mais, tandis que localement, les choses s'amélioraient le lendemain même de l'intervention de grands frissons se déclaraient, la température s'élevait de 38°3 à 40°4, et, depuis cette date, un état septicémique s'était installé, qui n'avait cessé d'empirer, malgré l'emploi massif et régulier de la sulfamidothérapie : les huit premiers jours : Dagenan per os et en injections : 10 gr. par jour ; puis, le médicament étant mal toléré, thiazomide per os aux mêmes doses. Deux hémocultures avaient été pratiquées, l'une trois jours après le premier frisson, l'autre la veille de la consultation du Professeur Abrami. Toutes deux avaient poussé au staphylocoque doré.

Le jour de l'examen, la malade était très mal, état typhoïde avec température à 40°2 ; cyanose de la face et des mains ; 120 pulsations ; trente respirations à la minute, pression artérielle à 10/8 ; abdomen météorisé ; rate et foie non perceptibles. Deux localisations septicémiques sont constatables ; d'une part l'examen du thorax décèle l'existence d'une pleurésie sèche généralisée, bilatérale : dans toute l'étendue de la poitrine ; sauf dans l'aire cardiaque supérieure et dans le sommet gauche, on perçoit des frottements pleuraux si intenses qu'ils sont entendus sans même appuyer l'oreille sur la paroi thoracique, ils empêchent d'entendre tout autre bruit.

D'autre part, il existe un foyer d'ostéopériostite du tibia droit : au niveau de l'épiphyse supérieure à la face interne, tuméfaction importante, peau rouge violacée, douleur très vive à la palpation. Pas de réaction articulaire de voisinage. Il n'est perçu aucune autre localisation.

Nous pouvons, le jour même, obtenir de l'Institut Pasteur, grâce à l'extrême obligeance de M. le Professeur Nitti, 300.000 unités de Penicilline. On injecte dans la veine, 3 fois par jour, 30.000 unités. Les injections sont parfaitement tolérées. En quarante-huit heures, la situation est complètement transformée ; la température s'abaisse : 38° le matin, 38°5 le soir ; la malade est maintenant présente et calme ; le pouls est à 80, la langue est humide, les frottements pleuraux sont beaucoup moins intenses, la tuméfaction tibiale est en très nette régression. On continue les injections de Penicilline : matin et soir 20.000 unités. L'amélioration se poursuit très rapidement ; l'apyrexie est complète le 25 juillet, c'est-à-dire six jours après le début du traitement ; à ce moment, il n'y a plus aucun signe de localisation tibiale ou pleurale. La malade est vraiment une convalescente ; elle est très fatiguée, très amaigrie et pâle, mais tout danger semble définitivement écarté.

Toutefois, la stérilisation de l'infection staphylococcique n'était pas totale, comme la suite des événements devait le prouver. Après une convalescence de dix semaines au cours de laquelle la malade se remit complètement, conservant de sa maladie une grande fatigue, des courbatures musculaires pendant la marche. Malgré les massages, frictions et l'administration de toniques (fer, strychnine, calcium), elle entraît dans le service de l'Hôpital Broussais, le 20 octobre 1944. Depuis quelques jours, en effet, la fièvre avait reparu, 37°6 ou 7 le matin, 38° à 38°3 le soir. En même temps, des douleurs vertébrales étaient survenues dans la région lombaire, assez vives pour rendre très pénibles les mouvements de flexion et surtout de latéralité du tronc. La malade, inquiète, réclamait de la Penicilline. L'examen ne fit que constater l'existence d'une douleur très nettement localisée à la 3^e vertèbre lombaire, par la pression et la percussion, avec raideur segmentaire du rachis. Fosses lombaires normales. Aucun signe neurologique aux membres inférieurs. Leucocytose sanguine, 16.000, avec 84 % de polynucléaires.

Malgré l'absence de toute altération radiologique constatable, de face et de profil, il s'agissait certainement d'un point d'ostéite vertébrale, dont l'origine staphylococcique était des plus vraisemblable. En raison de l'état général relativement bon, de la localisation inférieure de la spondylite à une seule vertèbre et en l'absence d'altération osseuse importante (trois examens radiographiques pratiqués en 15 jours ne montrèrent jamais d'images anormales) la malade fut soumise au repos absolu et à une cure associée de sulfamidothérapie (2632 RP, 8 grammes par jour) et d'anatoxine antistaphylococcique : un demi-centicube tous les cinq jours.

Les symptômes furent très lents à disparaître, l'état sub-fébrile avec hyperleucocytose dura 3 semaines environ ; la douleur vertébrale persista encore, bien que très atténuée, pendant 1 mois. Ce n'est qu'après deux mois d'immobilisation au lit, trois cures de huit jours de sulfamidothérapie, sept injections d'anatoxine, que la guérison put être considérée comme acquise. Actuellement, tout symptôme pathologique a disparu. La malade pèse 2 kilos de plus qu'elle ne pesait avant sa septicémie.

A retenir de cette observation :

— 1° l'action vraiment miraculeuse de la Penicilline administrée presque « in extremis » et entraînant en quarante-huit heures l'évolution.

— 2° la reprise de l'infection staphylococcique après deux mois, sous forme d'une localisation osseuse.

Cette localisation existait-elle déjà lors de la poussée septicémique ? C'est très peu probable ; en raison de l'apyrexie pendant les six semaines qui précédèrent l'éclosion des douleurs vertébrales, de l'absence de toute altération visible sur les radiographies, que n'expliquerait pas une lésion vieille de deux mois.

C'est une rechute, due à la stérilisation incomplète de l'organisme ; sans doute ne se serait-elle pas produite si l'on avait disposé de plus de Penicilline, et pu continuer les injections quelques jours encore. C'est d'ailleurs ce que recommandent les médecins anglo-saxons.

OBSERVATION III

Septicémie staphylococcique d'origine dentaire. Myosite et foyer pulmonaire. Traitée par la Penicilline : guérison.

M. R. de L..., 30 ans. Denture en très mauvais état ; caries fréquentes ; pyorrhée importante.

Vers la mi-juillet 1944, se fait soigner par un dentiste qui pratique la dévitalisation de la canine supérieure gauche, met un pansement, renouvelé au bout de quelques jours, puis obture temporairement la dent. Un mois plus tard, douleurs continues vers l'apex ; la dent est désobturée et l'on retire du fond de la cavité, des fragments de nerf putréfié. Les jours suivants, les douleurs s'étendent dans le maxillaire ; gonflement inflammatoire non seulement de toute la région gingivale antérieure, mais aussi du palais au-dessus des incisives supérieures, de la canine, de la prémolaire gauche. Frisson solennel, ascension de la température à 40°3.

Le malade est vu en consultation le lendemain ; température 39°8, pouls à 116 ; à part l'infection de la bouche, l'examen somatique est négatif. Une hémoculture est pratiquée en milieux aérobie et anaérobie.

Le malade est mis à la sulfamidothérapie : douze grammes de 2632 RP en 24 heures.

Trois jours plus tard, la température restant toujours élevée, et l'hémoculture dénotant dans les deux ballons la présence de staphylocoque doré, on décide de pratiquer l'ablation de la canine gauche et le curettage, si n'est nécessaire, de la cavité alvéolaire ; l'opération doit avoir lieu le lendemain.

Dans la journée, nouveaux frissons, points de côté à la base gauche où l'examen stéthacoustique ne dénote qu'une diminution légère de la respiration sans matité ni bruits adventices. Dans la nuit, douleur très vive dans le Deltoïde gauche.

Le 8 septembre, huitième jour de la septicémie, cinquième jour de la sulfamidothérapie, la température du matin est à 39°8 ; pouls à 118 ; le malade est pâle, fatigué, anorexique. Au *poumon gauche*, quelques frottements de la base ; submatité postérieure sur la hauteur d'un travers de main ; diminution très marquée du murmure vésiculaire, sans râle ni souffle. Au *Deltoïde gauche*, douleur spontanée et provoquée par le palper, au niveau d'une induration, de la grosseur d'une noix, assez superficielle et au-dessus de laquelle la peau est marquée d'une rougeur circulaire de trois centimètres de diamètre environ.

Après anesthésie locale, on procède à l'avulsion de la canine ; les deux dents voisines, l'incisive latérale et la prémolaire sont également enlevées ; du pus s'écoule en assez grande abondance. Curettage des cavités, incision large de la poche palatine, renfermant une bonne cuillerée à café de pus. Le soir, les douleurs locales ont disparu. Mais la température, malgré la continuation du traitement au 2632 RP, reste élevée à 39°8 ; même état général.

Le lendemain, huitième jour de la septicémie, on utilise la Penicilline que M. le Docteur Nitti a bien voulu mettre à notre disposition et on pratique :

1° des injections locales dans les parties infectées de Penicilline scurocainé, dix mille unités sont injectées matin et soir ;

2° des injections intraveineuses de Penicilline non scurocainé, 20.000 unités matin et soir.

On est immédiatement frappé par l'extraordinaire transformation des lésions locales ; le gonflement jusque-là considérable, a presque disparu ; la suppuration est tarie, les tissus sont rouges ; toute douleur a disparu. La température est à 38°. Le pouls, beaucoup plus ample, est à 90. Pas de changement appréciable ni dans le poumon, ni dans le Deltoïde.

Même traitement que la veille aux mêmes doses ; on réduit à 8 grammes ces doses de 2632 F.

Le 10 septembre 1944, amélioration considérable ; la veille au soir, température à 37°9, ce matin 37°4. Localement les lésions buccales se cicatrisent et les cavités se combleront avec une extrême rapidité. Le nodule de myosite Deltoïdienne encore un peu douloureux à la palpation, est réduit aux dimensions d'un noyau de cerise. Au poumon, disparition totale de la douleur même à l'inspiration profonde ; on réentend le murmure vésiculaire dans presque toute l'étendue du foyer de condensation.

On réinjecte encore 20.000 unités de Penicilline pour la dernière fois. A partir de ce moment, la guérison est tenue pour certaine, le malade est autorisé à se lever quatre jours plus tard. Depuis cette date, la santé est totalement rétablie.

Notons, à propos de cette observation : 1° l'extrême gravité habituelle des septicémies d'origine dentaire ; 2° l'inaction de la sulfamidothérapie ; 3° l'efficacité vraiment merveilleuse de la Penicilline tant en injections locales qu'en injections intraveineuses (nécessité absolue d'associer les deux quand le foyer est accessible).

CHAPITRE VI

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LES STAPHYLOCOCCÉMIES

Nous venons d'examiner trois cas de septicémies à staphylocoque. Tous trois particulièrement graves. Les deux cas de guérison, abandonnés à eux-mêmes, auraient entraîné certainement la mort à bref délai. Cette affection si grave est toujours due en clinique au staphylocoque doré, hôte normal de la peau, provoquant des furoncles gênants, créant de dangereux processus d'ostéomyélite et déterminant dans le sang des états septicémiques de la plus haute gravité.

D'après certains auteurs (Lenormant) il n'y a pas, semble-t-il, de multiplication des bacilles dans le sang; mais plutôt un afflux incessant hors de foyer initial, qui est toujours constant dans les staphylococcémies, de germes qui vont coloniser dans d'autres viscères. Il s'agirait donc d'une bactériémie à métastases suppuratives et nécrotiques.

En réalité, les poussées bactériémiques transitoires ne doivent pas être confondues avec la véritable septicémie à staphylocoque. Il est cependant certain que si l'on pratiquait systématiquement des hémocultures au cours des accès fébriles, qui accompagnent un furoncle ou un panari, on pourrait déceler la présence de staphylocoques dans le sang.

Mais entre ces épisodes bactériémiques passagers et la véritable septicémie, existent nombre d'intermédiaires qui dépendent de la fréquence des décharges microbiennes hématiques. Dans les ostéomyélites, on trouve presque constamment au début du staphylocoque dans le sang ; or, cette bactériémie n'empêche nullement l'amélioration progressive des signes généraux, à moins qu'une intervention malencontreuse (cas de notre malade) ne vienne déclancher la véritable septicémie. Comment affirmer alors l'état septicémique : les signes généraux ont une certaine valeur, non absolue d'ailleurs, mais leur intensité en l'absence de signes locaux marqués est en faveur de la septicémie. Enfin, des localisations métastatiques sont la signature de la bactériémie sans qu'il y ait nécessairement septicémie vraie.

C'est cette difficulté d'affirmer s'il s'agit de septicémie ou de bactériémie qu'est dû le manque de classification et de systématisation des résultats thérapeutiques. Jusqu'à présent, aucune thérapeutique ne permettait de guérir les septicémies à staphylocoques. La Penicilline, si elle ne permet pas une guérison régulière de toutes les septicémies à staphylocoque, agit au moins sur la moitié d'entre elles.

Quel était, en effet, le pronostic normal de cette affection ? 95 % de mort dans les formes aiguës en quelques jours, 50 % dans les formes subaiguës : le pronostic de ces formes dépend alors du siège et du nombre des localisations secondaires ; Mais il est impossible de prévoir les suppurations métastatiques qui peuvent survenir et aggraver la maladie de façon inattendue. Les localisations les plus à redouter sont celles qui frappent le péricarde et les méninges, presque toujours mortelles.

Enfin, les enfants et les vieillards offrent un

organisme particulièrement sensible au staphylocoque. Chez le diabétique, la septicémie est un arrêt de mort. Les rémissions sont possibles suivies de rechutes qui s'accompagnent de nouvelles altérations de l'état général. La guérison a été observée spontanément mais après une longue évolution de plusieurs semaines ou plusieurs mois, nécessitant des interventions multiples sur les foyers de suppuration.

CHAPITRE VII

TRAITEMENT USUEL DES STAPHYLOCOCCÉMIES

Comment étions-nous armés contre ces affections à staphylocoque doré avant la découverte de la Penicilline ? Certes, très mal contre les processus généralisés ; il ne faut pas méconnaître cependant l'activité incontestable de l'immunothérapie et de la sulfamidothérapie qui agissent assez bien contre les infections localisées.

Rappelons tout de suite les principes généraux du traitement chirurgical de ces septicémies envers ses localisations primitives ou secondaires ; la prudence extrême est de rigueur. Ces interventions sont à rejeter. Citons le désastre qu'entraîne une intervention dans les staphylococcies malignes de la face (Observation II). On fera des applications de radiothérapie locale, on immobilisera par un plâtre lorsque cela est possible. On doit toujours redouter une rechute ou la détermination de septicémies par des interventions intempestives.

En dehors du traitement général anti-infectieux, sérum glucosé, tonicardiaques, diurétiques, de nombreuses thérapeutiques curatrices ont été proposées. Mercurochrome intraveineux, novarsénobenzol, carbone colloïdal, médications de shock : autohémothérapie, transfusion sanguine, stockvac-

cins, abcès de fixation. Tous traitements dont l'activité n'a pu vraiment être confirmée sauf peut-être dans les staphylococcies localisées.

Seuls méritent quelque attention, le traitement par l'anatoxine staphylococcique et par certains dérivés sulfamidés.

Anatozinothérapie.

L'anatoxine staphylococcique a une action incontestable sur les staphylococcies cutanées, furonculose, mycosis, ecthyma, idroadénite, et donne des résultats favorables dans 70 % des cas environ. Les infections générales, par contre, y sont peu sensibles, les observations publiées sont multiples, contradictoires, faisant état de résultats favorables, médiocres ou nuls : cas favorables de Rochaix, qui, pour lui-même, ne paraissent pas bien concluants. Citons ceux de Mercklen à la Société médicale des Hôpitaux 1936. Dans les meilleurs cas, on observe une atténuation des phénomènes généraux, une négativation de l'hémoculture, une hyperleucocytose accentuée, une diminution des germes dans le pus, l'apparition d'antitoxine au niveau de la plaie. Mais ces résultats favorables paraissent peu fréquents, en tout cas passagers n'entravant pas une évolution fatale. Notons qu'il a paru utile à certains auteurs de renforcer l'activité de l'anatoxine par le sérum anti-staphylococcique.

D'ailleurs, cette thérapeutique n'est pas sans dangers. Les Réactions vives locales sont très fréquentes ; des réactions focales se traduisant par une augmentation de la suppuration locale. Enfin, les réactions générales peuvent être de la plus haute

gravité. Température élevée, vomissements, diarrhée, néphrite hydropigène, rhumatisme, purpura.

Enfin, l'anatoxine présente de nombreuses contre-indications dans ses applications : insuffisance rénale, hépatique, cardiaque ; tuberculose ; maladies allergiques : asthme, eczéma, autant d'affections qui limitent son emploi.

Sulfamidothérapie.

La découverte des dérivés sulfamidés a ouvert une ère nouvelle à la thérapeutique anti-infectieuse. Les premiers dérivés sulfamidés Rubiazol, 693 (Daggenan), 1162 F, ont une activité remarquable envers le streptocoque, le gonocoque, le méningocoque ; une efficacité déjà moindre sur le pneumocoque et une action à peu près nulle sur le staphylocoque. Sauf peut-être sur certaines staphylococcies urinaires et cutanées. Dans les infections générales, ces sulfamides sont inefficaces.

Cependant l'activité des Sulfamides « in vitro » contre le staphylocoque est excellente, atteignant un taux aussi élevé que pour les autres germes sensibles aux sulfamides ; c'est pourquoi les recherches ont continué et ont permis de mettre au point des dérivés sulfamidés nettement plus actifs.

Une nouvelle étape a été franchie par Legroux qui associe l'iode aux sulfamides. Cet auteur pense que le sulfamide ne traverse pas bien les tissus qui avoisinent la zone infectée, un barrage se produit qu'il croit vaincre par l'adjonction d'iode, qui par son action sur les vaisseaux et les tissus permettrait la pénétration du médicament dans la région enflammée.

D'autres auteurs pensent que l'iode agirait en dissolvant la coque du staphylocoque, il est exact qu' « in vitro » l'action du sulfamide est renforcée par l'iode.

En tout cas, les résultats ont été assez favorables surtout sur les staphylococcies localisées : 19 guérisons d'abcès du sein sur 28 cas. Quelques résultats ont été enregistrés dans les staphylococcies, rares, discutés sauf peut-être dans le traitement des ostéomyélites (Pirot, Aourousseau).

Enfin, tout dernièrement, la découverte de nouveaux dérivés sulfamidés :

Sulfapyridine,
2632 F : Sulfathyazol,
Fontanide,

paraissent avoir une action bactériostatique très nette sur le staphylocoque doré. De très beaux résultats de staphylococcies cutanées guéries ont été enregistrés. Mais dès que l'infection se généralise, les résultats restent rares sinon inexistants.

CHAPITRE VIII

PLACE DE LA PENICILLINE DANS LE TRAITEMENT DES STAPHYLOCOCCÉMIES

Ainsi ces méthodes thérapeutiques, si elles donnent des résultats dans les staphylococcies cutanées, restent sans effet sur la septicémie qui demeure particulièrement redoutable.

La découverte de la Penicilline a fait naître l'espoir de posséder un agent anti-infectieux des plus puissants contre le staphylocoque doré.

Dès le début de l'expérimentation, Florey relève de nombreux essais faits en Amérique : sur les septicémies à staphylocoques, ils obtinrent 54 guérisons sur 91 cas, sur les staphylococcies simple, 109 guérisons sur 137 cas. Hawson et Hobly traitent 18 septicémies avec 16 succès.

Devant tous ces résultats évidemment remarquables, on est tenté de remettre en question la discrimination entre septicémie vraie et bactériémie à staphylocoque plus ou moins transitoire. Il est certain que des guérisons rapides des septicémies à staphylocoques n'étaient que le fait de l'évolution favorable de bactériemies staphylococciques transitoires. Cependant, les trois cas du Professeur Abrami que nous venons de relater sont très significatifs et restent des plus typiques de l'action foudroyante de la Penicilline. De telles proportions de

résultats excellents n'ont jamais été obtenues par aucune thérapeutique antistaphylococcique.

De tels résultats sont d'autant plus appréciables que l'utilisation de la Penicilline paraît de plus en plus facile et sans danger.

Nous avons vu déjà que les accidents dus à la Penicilline sont quasi inexistantes.

L'activité locale de la Penicilline est tout à fait supérieure à celle de tous les antiseptiques connus. Elle est en effet, inoffensive pour les tissus en bourgeonnement, alors que les antiseptiques et même les poudres de sulfamides sont des poisons pour les tissus, entravant leur cicatrisation, provoquant des épanchements séreux profonds. L'activité générale de la Penicilline est aussi facilitée par sa non toxicité même aux très fortes doses. Elle peut ainsi être associée sans danger à d'autres thérapeutiques actives telles que la sulfamidothérapie. Les sulfamides n'altèrent pas la Penicilline, au contraire, leur action simultanée paraît renforcée, une véritable synergie existe qui a été constatée particulièrement pour les dérivés du type sulfapyridine. D'ailleurs, le mode d'action anti-microbien est différent. Les sulfamides sont bactériostatiques, la Penicilline agit par bactériolyse directe ou par autolyse des germes.

Difficultés de ce traitement,

Les avantages incontestables que présente la Penicilline réduisent à bien peu de choses les difficultés que présente son administration.

L'action éphémère de la Penicilline nécessite des injections répétées et fractionnées. Dans les cas sérieux une injection intraveineuse toutes les trois

heures est souvent nécessaire. Donc tout traitement à domicile ou ambulatoire (syphilis) est proscrit. Il faut hospitaliser le malade. Dans les services Américains, il a été créé des équipes spéciales de Penicillinothérapie se relayant jour et nuit.

D'autre part, la Penicilline est un produit très cher difficile à se procurer. Même en Amérique où la fabrication se fait sur une grande échelle, un traitement de plusieurs jours vaut une fortune.

Une usine entière a été créée au Canada, susceptible de fabriquer 10 kilos de Penicilline par semaine ; quand on pense que un traitement nécessite souvent 3 à 5 grammes du produit, cette quantité paraît bien faible pour les Etats-Unis seuls, qui, à titre de comparaison, produisent quelques centaines de tonnes de sulfamides par mois.

Tous ces inconvénients qui évidemment ne permettent pas de répandre la Penicilline comme elle le mériterait seront définitivement abolis quand la Penicilline pourra être fabriquée par synthèse. Son poids moléculaire étant faible, cela paraît facile, encore faudrait-il connaître sa formule chimique développée qui reste mystérieuse. De très nombreuses recherches sont en cours, ce problème étant certes des plus intéressants pour la science et la médecine.

Pour l'instant, la Penicilline reste un moyen thérapeutique d'exception que l'on est dans l'obligation de réserver pour les cas d'infection sulfamido-résistantes. Nous avons vu d'ailleurs qu'un traitement n'exclut pas l'autre. Bien au contraire, ils se renforcent, et même si la sulfamidothérapie a paru inactive avant l'utilisation de la Penicilline, on aura toujours avantage à la continuer.

CONCLUSIONS

I. — La lutte contre les infections à staphylocoque doré était centrée jusqu'à présent par l'anatoxinothérapie et la sulfamidothérapie.

Des résultats remarquables ont été obtenus surtout avec les derniers dérivés sulfamidés 2632 F, Fontamide. Mais ils concernaient presque uniquement des staphylococcies localisées. Les cas de staphylococcémies caractérisées restaient presque toujours en dehors des ressources thérapeutiques.

II. — La Penicilline a « in vitro » une extraordinaire activité antistaphylococcique atteignant des taux jusque-là inconnus aux antiseptiques banaux.

III. — En expérimentation, son activité « in vivo » contre le staphylocoque est moindre, mais toujours très considérable venant immédiatement après celle qu'elle exerce sur le gonocoque, le streptocoque et le pneumocoque.

IV. — En clinique, son utilisation est encore peu répandue. Les auteurs Américains enregistrent 65 à 75 % de succès ; mais ils ne précisent pas s'il s'agit de véritables septicémies ou de bactériémies passagères.

Quoi qu'il en soit, ces résultats sont tout à fait remarquables devant la gravité habituelle des septi-

cémies à staphylocoque doré qui entraînent la mort dans 95 % des cas.

V. — Dans les septicémies à staphylocoque, la Penicilline doit être utilisée d'emblée, à des doses massives.

Essentiellement par voie intraveineuse, 20.000 U.O. toutes les 3 heures. 100 à 150.000 U. par jour. La voie intraveineuse ne s'utilisera que lors du traitement de consolidation.

VI. — Dans tous les cas possibles, on injectera localement la Penicilline. Soit dans le foyer primitif, soit dans les foyers secondaires métastatiques, et particulièrement lorsqu'il s'agit d'une pleurésie ou d'une méningite.

Notion capitale, en effet, la Penicilline injectée dans les veines ne traverse pas les parois des séreuses ; injectée localement, par contre, elle a une activité extraordinaire.

VII. — Son activité n'est pas modifiée en milieux protéiques, sang, pus. Elle n'est pas inactivée par les sulfamides, ce qui permet d'associer ces deux thérapeutiques.

VIII. — Son emploi ne présente aucune contre-indication. Elle ne provoque aucun accident sérieux.

IX. — La Penicilline a une action éphémère, injectée dans la veine, elle disparaît du sang en 40 minutes. La répétition et le fractionnement des injections sont donc nécessaires.

X. — L'extraction de la Penicilline naturelle du *Penicillium notatum* est très limitée, et la fabrica-

tion synthétique n'est pas encore réalisée. Aussi le produit est-il fort rare, cher et d'utilisation limitée.

La découverte de sa formule développée en permettra la synthèse et sera la condition de la vulgarisation de cette substance si précieuse.

Vu : *Le Doyen,*
BAUDOUIN.

Vu : *Le Président,*
ABRAMI.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

